Experimentelle Untersuchungen über die Kreatinausscheidung im Harn bei Zufuhr von thyreotropem Hormon.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwig-Universität
zu Freiburg i. Br.

Vorgelegt von
Gerhart Vanoli
aus Freiburg i. Br.

1935

Druck: Bär & Bartosch / Freiburg im Breisgau

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

Dekan: Prof. Dr. Kapfhammer.
Referent: Dr. Schneider.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Experimentelle Untersuchungen über die Kreatinausscheidung im Harn bei Zufuhr von thyreotropem Hormon.

Von Gerhart Vanoli.

Schon lange ist das Auftreten von Kreatin im Harn bei der Basedow'schen Krankheit als häufiges Ereignis bekannt [Shaffer (1)]. Aber erst Eimer (2) hat in neuerer Zeit systematische Untersuchungen über die Kreatin-Kreatinin-Ausscheidung in Fällen von Hyperthyreoidismus und Basedow'scher Krankheit angestellt. Er fand in diesen Fällen häufig eine Kreatinurie, die aber in Auftreten und Größe unabhängig war von dem Ausmaß der Stoffwechselsteigerung und der Schwere des Krankheitsbildes. Dagegen sank der Gesamtkreatininkoeffizient entsprechend der Steigerung des Grundumsatzes, wie dies auch W. Hedrich (3) fand. Kepler und Boothby (4) untersuchten 149 Fälle von Hyperthyreosen und fanden in 89 Fällen, d. h. in 61 %, eine Kreatinurie. Da man einerseits den engeren Zusammenhang von Schilddrüsenwirkung und Kreatinurie nicht kannte, und da andererseits die Kreatinurie bei vielen anderen Zuständen, z. B. Hunger, Fieber, Schwangerschaft usw., bekannt war, so kam der Kreatinurie jedoch bisher keine diagnostische bezw. prognostische Bedeutung bei Schilddrüsenerkrankungen zu. [Nur bei der kindlichen Hypothyreose (5) hat die Kreatinurie eine diagnostische Bedeutung erlangt, da in diesen Fällen die bei Kindern physiologische Kreatinurie ausbleibt und auf Thyreoideagaben wieder eintritt.]

In dem Bestreben, Klarheit in die ursächlichen Zusammenhänge der bei den verschiedensten Zuständen auftretenden Kreatinurie zu bringen, hat nun Brentano (6) gezeigt, daß jeder Ausscheidung von Kreatin im Harn ein Schwund des Glykogens im quergestreiften Muskel parallel geht, bezw. daß bei jeder Einwirkung, durch die es zum Abbau des Muskel-

glykogens kommt, gleichzeitig eine Kreatinurie auftritt. Auch bei der durch Thyroxin hervorgerufenen Kreatinurie besteht gleichzeitig eine starke Glykogenverarmung der quergestreiften Muskulatur (7). Es ist demnach die Kreatinurie nach Brentano ein unspezifischer Vorgang, der jeweils einen Glykogenabbau bezw. ganz allgemein eine Störung im K.H.-Stoffwechsel der Muskulatur anzeigt. Mit Hilfe der Adrenalin-Milchsäurekurve konnte Brentano (8 u. 9) zeigen, daß auch in allen Fällen, in denen es beim Menschen zur Kreatinurie kommt, eine Glykogenverarmung der Muskulatur besteht. Es scheint also nach Brentano die Kreatinurie bei Schilddrüsenwirkung nicht direkt im Zusammenhang mit dem Schilddrüseninkret zu stehen, sondern erst auf dem Umweg über eine Störung des K.H.-Stoffwechsels der Muskulatur durch das Inkret zustande zu kommen. Am Menschen konnte Brentano dies bei der schlechten Adrenalinverträglichkeit der Basedowiker jedoch nicht prüfen.

Wir haben jetzt in dem thyreotropen Wirkstoff des Hypophysenvorderlappens ein Mittel, einen kurzfristigen Basedow zu erzeugen, der dem echten Basedow weitgehend entspricht. Es kommt bei Säugetieren nach Zufuhr des thyreotropen Wirkstoffes zu den typischen Erscheinungen einer Schilddrüsenüberfunktion. Die Schilddrüse dieser Tiere wird größer und zeigt histologisch das Bild einer Basedowschilddrüse [u. a. Janssen und Loeser (10), Schneider (11)], der Grundumsatz steigt und das Gewicht fällt. Der Jodspiegel der Schilddrüse sinkt [Loeser (12)] usw.

Es lag nun nahe, die Verhältnisse der Kreatinurie beim experimentellen Basedow zu studieren, da hier evtl. die Möglichkeit einer Entscheidung der obigen Fragen gegeben schien.

Versuchsanordnung und Methodik.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen benutzt, da die quantitative Sammlung des Harns bei Meerschweinchen, deren Reaktionsart auf Zufuhr von thyreotropem Hormon am besten bekannt ist und die am zuverlässigsten reagieren, mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist. Da längere Vorversuche gezeigt hatten, daß bei den Tieren oft ein über das von Rieβer und Brentano (13) angegebene Maß hinausgehende spontane Kreatinurie auftrat (bis zu 15 mg/kg Körpergewicht), wurde

den Versuchsreihen jeweils ein normales Kontrolltier beigegeben. Zur Erzeugung der experimentellen Hyperthyreose wurde das thyreotrope Hormon von Schering-Kahlbaum benutzt. Die Versuchstiere wurden je 10 Tage lang gespritzt und am Ende des Versuchs die eingetretene Wirkung des Hormons am histologischen Bild der Schilddrüse geprüft. Im quantitativ gesammelten 24-Stundenharn wurde das praeformierte Kreatinin nach Folin (14) bestimmt, und das Kreatin nach Eggs-Vanoli (15) in Kreatinin verwandelt und das Gesamtkreatinin bestimmt. Die Differenz von Gesamtkreatinin und praeformiertem Kreatinin wurde, um die wahre Kreatinmenge zu erhalten, mit dem Faktor 1,16 multipliziert. Das Glykogen in Muskel und Leber wurde an dem gleich nach der Tötung der Tiere herausgenommenen Material nach Pflüger (16) bestimmt. Das Futter der Tiere bestand aus Heu, Rüben und getrocknetem Brot.

Ergebnisse und Diskussion.

Tiere, die täglich (10 Tage lang) mit 300 ME. gespritzt wurden, zeigten keine Kreatinurie. Tabelle I zeigt den Vergleich eines so behandelten Tieres mit einem Kontrolltier, das immer schon etwas stärkere Kreatinwerte hatte. Die Kreatinurie, die am 17. 5. bei dem behandelten Tier auftrat, war von einer ebenso starken am Kontrolltier begleitet, hatte also sicherlich eine gemeinsame Ursache, die außerhalb der Schilddrüsenwirkung gelegen haben muß (Temperatur- und Ernährungseinflüsse). Diese Kreatinurie übersteigt die am 13. 5. aufgetretene Kreatinausscheidung nicht. Nach der Tötung zeigte das Versuchstier normale Muskelglykogenwerte bei reduziertem Leberglykogen. Die Schilddrüse zeigte am histologischen Bild die typische Reaktion, die jedoch nicht übermäßig stark war. In der Annahme, daß die Dosierung von 300 ME/Tag noch nicht ausreichte, um eine genügend starke Schilddrüsenreaktion zu erzielen, wurden nun 2 Tiere 10 Tage lang mit je 600 ME gespritzt. Die Tabellen II—IV zeigen die Ergebnisse von 3 gleichzeitig untersuchten Tieren, von denen das Tier 8 mit thyreotropem Hormon, das andere Tier 9 mit Thyroxin behandelt wurde, und das dritte Tier 10 als unbehandeltes Kontrolltier geführt wurde. Trotz der hohen Dosierung zeigt das mit thyreotropem Hormon behandelte Tier 8 wieder keine Kreatinurie, die über Werte hinausgeht, wie sie

auch an normalen Tieren beobachtet wurden und wie sie dieses Tier auch schon vor der Behandlung aufwies. Erwartungsgemäß zeigte das mit Thyroxin gespritzte Tier eine vom dritten Tag an einsetzende starke und eindeutige Kreatinurie, die auch nach Absetzen des Thyroxins bis zur Tötung anhielt.

Entsprechend den Befunden der Kreatinurie verhielten sich die Muskelglykogenwerte, die bei Tier 8 normal, bei Tier 9 gänzlich geschwunden gefunden wurden. Die Schilddrüse des Tieres 8 zeigte eine typische und ausgesprochene Reaktion, wie sie nach Behandlung mit thyreotropem Hormon bekannt ist.

Die Untersuchungen der Kreatinausscheidung im Harn bei mit thyreotropem Hormon behandelten Tieren ergaben regelmäßig keine vermehrte Ausscheidung von Kreatin im Urin. In Bestätigung früherer Befunde (7) ließ sich eine solche mit Thyroxin hervorrufen. Die primäre Annahme, daß das Nichtauftreten der Kreatinurie auf eine zu niedrige Dosierung des thyreotropen Hormons zurückzuführen sei, bestätigte sich nicht, denn auch bei vollentwickelter Schilddrüsenreaktion war eine Kreatinurie nicht nachweisbar. Bei den Muskelglykogenwerten war ebenfalls ein deutlicher Unterschied in der Wirkung von thyreotropem Hormon und Thyroxin festzustellen. Während bei Thyroxinwirkung eine völlige Ausschwemmung des Muskelglykogens erfolgte, war bei der Behandlung mit thyreotropem Hormon keine praktisch verwertbare Abnahme des Muskelglykogens festzustellen. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit dem von Brentano gefundenen Zusammenhang zwischen Muskelglykogenschwund und Kreatinurie. Es ist also in den vorliegenden Fällen nicht gelungen, mit thyreotropem Hormon einen Muskelglykogenabbau zu bewirken [in Übereinstimmung mit den Befunden von Eitel und Loeser (17), die bei der Untersuchung der Wirkung des thyreotropen Hormons auf das Leberglykogen trotz reduziertem Leberglykogen das Muskelglykogen immer konstant fanden]. Dies ist sicherlich auf die Tätigkeit der Leber als Schutzorgan gegen die Wirkungen des Schilddrüseninkrets [Abelin (18) u. a.] und auf die Selbstregulation der Schilddrüse bei Zufuhr von thyreotropem Hormon [Schneider und Widmann (19)] zurückzuführen. Bei ihrer Arbeit über die thyreogene Leberschädigung konnten Schneider und Widmann (19) bei dem für das thyreotrope Hormon wesentlich empfindlichere Meerschweinchen in einigen Fällen eine endgültige Durchbrechung

der Leberschranke mit Glykogenausschwemmungen der Muskulatur erreichen. Durch diese Befunde ist es nun außerordentlich wahrscheinlich, daß die Mobilisierung des Muskelglykogens und die damit notwendig zu erwartende Kreatinurie als Ausdruck einer Durchbrechung der Leberschranke, bezw. Zeichen einer omnizellulären Wirkung des durch das thyreotrope Hormon vermehrt ausgeschütteten Schilddrüseninkrets anzusehen ist.

In letzter Zeit haben Schittenhelm und Bühler (22) Untersuchungen über Spontankreatinurie bei innersekretorischen Störungen angestellt. Sie konnten bei Basedow und Hyperthyreosen bei einem Teil der Fälle eine beträchtliche konstante Spontankreatinurie feststellen. Besonders interessant ist ein Fall von Spontankreatinurie bei Basedow, bei dem die genannten Autoren eine starke thyreotoxische Leberschädigung mit einem Ikterus von 10 mg% Bilirubin im Serum fanden. Bei weiteren Untersuchungen konnten Schittenhelm und Bühler (23) in Fällen von Myxödem mit thyreotropem Hormon ebenso wie mit Thyroxin eine Kreatinausscheidung hervorrufen. Interessant inbezug auf die Bedeutung der Leberschädigung für das Auftreten der Kreatinurie sind die Befunde von Ch. E. Meyer (24), der bei bösartigen Geschwülsten, sofern Lebermetastasen vorhanden waren, Kreatinausscheidung im Harn feststellte.

Übertragen wir die gewonnenen Erkenntnisse auf die Klinik des Morbus Basedow, so scheint es berechtigt zu sein, chronische, starke Ausscheidungen von Kreatin im Harn in Fällen von Basedow'scher Krankheit, bezw. den Muskelglykogenschwund, den die Kreatinurie anzeigt, als den Ausdruck einer thyreogenen Leberschädigung anzusehen. Es muß allerdings gefordert werden, daß bei der Unspezifität des die Kreatinurie verursachenden Mechanismus und bei der Häufigkeit einer auch aus anderen Gründen vorübergehend auftretenden Kreatinurie eine längere Beobachtung die Regelmäßigkeit der Kreatinausscheidung gesichert hat. Es scheint aussichtsreich zu sein, zusammen mit den anderen Kriterien der thyreogenen Leberschädigung [Schneider u. Widmann (20)] an einem größeren klinischen Material die Kreatinausscheidung über längere Zeitdauer zu verfolgen, im Hinblick auf eine mögliche prognostische Verwertung des Symptoms für Prognose und Operationsgefährdung bei Morbus Basedow.

Zusammenfassung.

1. Es wurden an mit thyreotropem Hormon behandelten Kaninchen die Ausscheidungsverhältnisse von Kreatin im Harn untersucht.
2. Zur Kontrolle wurden laufend unbehandelte Tiere und in einem Fall ein mit Thyroxin behandeltes Tier parallel untersucht. Ferner wurden bei den untersuchten Tieren die Muskel- und Leberglykogenwerte nach der Tötung bestimmt. Das Fehlen der Kreatinurie bei mit thyreotropem Hormon behandelten Tieren wurde mit der Wirkung der Lebersperre in Zusammenhang gebracht.
3. Auf die Möglichkeit einer prognostischen Verwertbarkeit einer chronischen Kreatinurie bei Morbus Basedow wurde hingewiesen.

Tabelle I.

Beispiel für die Untersuchung eines mit thyreotropem Hormon behandelten Tieres im Vergleich mit einem Kontrolltier.

Datum 1933:	Behandlung	Kaninchen I: Behandeltes Tier			Kaninchen II: Kontrolltier		
		Präform. Kreatinin in mg	Gesamt-kreatinin in mg	Kreatin pro Tag in mg	Präform. Kreatinin in mg	Gesamt-kreatinin in mg	Kreatin pro Tag in mg
8. 5.		64,7	69,3	5,3	71,6	85,4	17,1
10. 5.		68,6	68,6	0,0	63,6	63,6	0,0
11. 5.		81,0	85,5	5,2	68,8	75,9	8,2
12. 5.		71,8	73,6	1,8	76,6	87,8	12,9
13. 5.		75,3	102,0	30,9	57,5	83,2	29,7
15. 5.	300 ME thyr.-trop. Hormon						
16. 5.	„	76,3	83,7	8,5	78,0	87,3	11,0
17. 5.	„	87,4	112,1	28,6	93,2	115,0	25,2
18. 5.	„	83,0	85,3	2,6	47,3	62,1	17,1
19. 5.	„	76,0	80,1	4,7	72,2	85,0	14,9
20. 5.	„	82,3	80,7	0,0	75,2	95,5	23,5
21. 5.	„	74,3	80,0	6,6	57,1	66,1	10,4
22. 5.	„	61,8	63,1	1,5	75,9	88,2	14,2
23. 5.	„	37,0	36,7	0,0	82,2	82,2	0,0
24. 5.	„	59,9	61,0	0,0	75,0	84,0	10,4
25. 5.		51,0	52,0	1,15	51,6	58,3	7,7

Tabelle II.

Kreatinausscheidungsverhältnisse eines mit 600 ME täglich behandelten Tieres. Kaninchen 8.

Datum 1933:	Behandlung	Präform. Kreatinin in mg	Gesamt-kreatinin in mg	Kreatin pro Tag in mg	Harnmenge in 24 Std. in ccm	Gewicht in g
19. 6.		84,5	97,8	15,4	290	
20. 6.		111,0	115,5	5,2	330	
21. 6.		108,6	108,0	0,0	410	
22. 6.	600 ME thyr.-trop. Hormon	62,5	67,1	5,3	340	2150
23. 6.	„	91,7	113,9	25,7	440	
24. 6.	„	60,0	79,5	22,6	100	
25. 6.	„	82,7	99,7	19,7	170	2060
26. 6.	„	133,7	137,2	4,1	470	
27. 6.	„	159,0	171,9	14,9	300	2060
28. 6.	„	204,0	213,0	10,4	350	
29. 6.	„	167,0	167,0	0,0	335	2030
30. 6.	„	76,5	89,6	15,2	160	
1. 7.	„	114,5	125,0	12,1	250	
2. 7.	Tötung	92,6	89,6	0,0	240	2000

Glykogengehalt des Musculus tib. post.: 0,53 %
Glykogengehalt der Leber: 0,2 %

Tabelle III.

Kreatinausscheidungsverhältnisse eines mit Thyroxin behandelten Tieres. Kaninchen 9.

Datum 1933:	Behandlung	Präform. Kreatinin in mg	Gesamt-kreatinin in mg	Kreatin pro Tag in mg	Harnmenge in 24 Std. in ccm	Gewicht in g
19. 6.		61,6	69,9	9,6	240	
20. 6.		90,4	90,0	0,0	300	
21. 6.		106,1	105,5	0,0	280	
22. 6.	1 mg Thyroxin i. m.	76,8	89,3	14,0	230	2050
23. 6.	„	77,7	81,6	4,5	420	
24. 6.	„	56,6	99,1	49,3	170	
25. 6.	„	76,2	100,0	27,6	200	1990
26. 6.	„	97,8	179,0	94,1	420	
27. 6.		138,0	222,0	97,4	350	1865
28. 6.		180,0	265,5	99,1	360	
29. 6.		103,7	130,5	31,0	380	1665
30. 6.		87,2	143,6	65,4	450	
1. 7.		92,2	150,4	67,5	530	
2. 7.		132,0	160,0	30,4	280	1600

Glykogengehalt des Musculus tib. post.: Spuren
Glykogengehalt der Leber: 0,02 %

Tabelle IV.

Kreatinausscheidungsverhältnisse eines unbehandelten Kontrolltieres. Kaninchen 10.

Datum 1933:	Präform. Kreatinin in mg	Gesamt-kreatinin in mg	Kreatin pro Tag in mg	Harnmenge in 24 Std. in ccm
23. 6.	80,0	78,0	0,0	350
24. 6.	73,5	92,4	21,9	140
25. 6.	86,0	92,4	7,4	120
26. 6.	113,0	130,0	19,7	275
27. 6.	196,0	196,0	0,0	280
28. 6.	195,0	198,0	3,5	260
29. 6.	180,0	180,0	0,0	200
30. 6.	176,0	182,0	6,9	420
1. 7.	82,0	82,0	0,0	410
2. 7.	102,0	106,0	4,6	300

Tabelle V.

Kreatinausscheidung der Tiere 8, 9 und 10 zur besseren Übersicht nebeneinandergestellt.

Datum 1933:	Behandlung		Kreatin in mg		
	Kaninchen 8	Kaninchen 9	Kaninchen 8	Kaninchen 9	Kaninchen 10
19. 6.			15,4	9,6	
20. 6.			5,2	0,0	
21. 6.			0,0	0,0	
22. 6.	600 ME thyr.-trop. Hormon	1 mg Thyroxin	5,3	14,0	
23. 6.	„	„	25,7	4,5	0,0
24. 6.	„	„	22,6	49,3	21,9
25. 6.	„	„	19,7	27,6	7,4
26. 6.	„	„	4,1	94,1	19,7
27. 6.	„		14,9	97,4	0,0
28. 6.	„		10,4	99,1	3,5
29. 6.	„		0,0	31,0	0,0
30. 6.	„		15,2	65,4	6,9
1. 7.	„		12,7	67,5	0,0
2. 7.			0,0	30,4	4,6

LITERATUR.

1. Shaffer, Amer. journ. of physiol. 1908, Bd. 23, S. 1.
2. Eimer Karl, Z. f. ges. exper. Med., Bd. 77, S. 455 (1933).
3. Hedrich W., Dtsch, Arch. f. klin. Med., Bd. 171, S. 27.
4. Kepler E. und Boothby Walter M., Amer. Journ. med. Sci. 182, S. 476 (1931).
5. Poucher Henry G., Maurice B. Visscher a. Helen Woodward, J. amer. med. Assoc. 102, S. 1132 (1932).
6. Brentano, Arch. d. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 155, S. 21.
7. Brentano, ebenda, Bd. 163, S. 156.
8. Brentano, Z. klin. Med. 1932, 120, S. 249.
9. Brentano, Dtsch. Med. Wochenschr. 1932, I., S. 699.
10. Janssen und Loeser, Arch. f. exper. Pathol. 163, S. 5 (1931).
11. Schneider E., Arch. klin. Chir., 173 (1932).
12. Loeser, Arch. f. exper. Pathol. 163, S. 530 (1931).
13. Rieß er und Brentano, Arch. f. exper. Pathol. 155, S. 1 (1930).
14. Folin, J. of biol. Chem., 17, S. 475 (1914).
15. Eggs und Vanoli, Klin. Wochenschr. 6, S. 204 (1935).
16. Pflüger, Pflügers Arch., Bd. 114, S. 242 (1906).
17. Eitel und Loeser, Arch. f. exper. Pathol. 167, S. 383.
19. Abelin, Biochem. Z., S. 165 (1930).
20. Schneider E. und Widmann E., Dtsch. Z. f. Chir. 241, S. 15.
21. Dieselben, ebenda, 241, S. 778.
22. Schittenhelm und Bühler, Z. f. ges. exper. Med., Bd. 95, S. 181.
23. Dieselben, ebenda, Bd. 95, S. 206.
24. Meyer Ch. E., Dtsch. Arch. klin. Med., 134, S. 219 (1920).

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. E. Schneider für die freundliche Überlassung des Themas und für die mir jederzeit gewährte bereitwilligste Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ebenso ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Dr. E. Widmann für seine rege Anteilnahme bestens zu danken.

Ich versichere, daß keine unerlaubten Hilfsmittel benutzt wurden.

Lebenslauf.

Ich wurde am 15. Mai 1909 zu Freiburg im Breisgau geboren. Ich besuchte nacheinander in Freiburg die Knabenbürgerschule und das Realgymnasium, an welchem ich 1927 die Reifeprüfung bestand. Dem Studium der Medizin widmete ich mich an den Universitäten München, Berlin und Freiburg. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich Ende Sommersemester 1930 in Freiburg. Ende 1933 bestand ich in Freiburg das ärztliche Staatsexamen und erhielt am 19. Dezember 1934 die ärztliche Approbation.